

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Juni 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/43715 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13918

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. November 2001 (28.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 59 412.3 30. November 2000 (30.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **GRÜNENTHAL GMBH** [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **CHRISTOPH,
Thomas** [DE/DE]; Appoloniastrasse 91, 52080 Aachen
(DE). **FRIDERICHS, Elmar** [DE/DE]; Zehntweg 24,
52223 Stolberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF 1-PHENYL-3-DIMETHYLAMINOPROPANE COMPOUNDS FOR TREATING URINARY INCONTI-
NENCE

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON 1-PHENYL-3-DIMETHYLAMINO-PROPANVERBINDUNGEN ZUR THERAPIE
DER HARNINKONTINENZ

(57) Abstract: The invention relates to the use of 1-phenyl-3-dimethylaminopropane compounds for producing a medicament for
treating the frequent urge to pass water or urinary incontinence. The invention also relates to corresponding medicaments and meth-
ods for treating the frequent urge to pass water or urinary incontinence.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen zur Herstel-
lung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und
Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.



WO 02/43715 A2

Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen zur
Therapie der Harninkontinenz

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen als freie Basen und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz sowie entsprechende Arzneimittel und Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

10

Harninkontinenz ist der unwillkürliche Harnabgang. Dieser tritt unkontrolliert auf, wenn der Druck innerhalb der Harnblase den Druck übersteigt, der zum Schließen des Harnleiters notwendig ist. Ursachen können zum einen ein erhöhter interner Blasendruck (z. B. durch Detrusorinstabilität) mit der Folge der Dranginkontinenz und zum anderen ein erniedrigter Sphinkterdruck (z. B. nach Geburt oder chirurgischen Eingriffen) mit der Folge der Streßinkontinenz sein. Der Detrusor ist die grob gebündelte mehrschichtige Blasenwandmuskulatur, deren Kontraktion zur Harnentleerung führt, der Sphinkter der Schließmuskel der Harnröhre. Es treten Mischformen dieser Inkontinenzarten sowie die sogenannte Überflußinkontinenz (z. B. bei benigner Prostatahyperplasie) oder Reflexinkontinenz (z. B. nach Rückenmarksschädigungen) auf. Näheres dazu findet sich bei Chutka, D. S. und Takahashi, P. Y., 1998, Drugs 560: 587-595.

15

20

25

Harndrang ist der auf Harnentleerung (Miktion) abzielende Zustand vermehrter Blasenmuskelspannung bei Annäherung an die Blasenkapazität (bzw. bei deren Überschreitung). Dabei wirkt diese Anspannung als Miktionsreiz. Unter einem vermehrten Harndrang versteht man dabei insbesondere das Auftreten vorzeitigen oder gehäuften manchmal sogar

30

schmerzhaften Harndrangs bis hin zum sog. Harnzwang. Das führt in der Folge zu einer deutlich häufigeren Miktion. Ursachen können u.a. Harnblasenentzündungen und neurogene Blasenstörungen sowie auch Blasentuberkulose sein. Es sind aber noch nicht alle Ursachen geklärt.

5

Vermehrter Harndrang wie auch Harninkontinenz werden als extrem unangenehm empfunden und es besteht ein deutlicher Bedarf bei von diesen Indikationen betroffenen Personen, eine möglichst langfristige Verbesserung zu erreichen.

10

Üblicherweise werden vermehrter Harndrang und insbesondere Harninkontinenz medikamentös mit Substanzen behandelt, die an den Reflexen des unteren Harntraktes beteiligt sind (Wein, A. J., 1998, Urology 51 (Suppl. 21): 43 – 47). Meistens sind dies Medikamente, die eine hemmende Wirkung auf den Detrusormuskel, der für den inneren Blasendruck verantwortlich ist, haben. Diese Medikamente sind z. B. Parasympatholytika wie Oxybutynin, Propiverin oder Tolterodin, trizyklische Antidepressiva wie Imipramin oder Muskelrelaxantien wie Flavoxat. Andere Medikamente, die insbesondere den Widerstand der Harnröhre oder des Blasenhalses erhöhen, zeigen Affinitäten zu α -Adrenorezeptoren wie Ephedrin, zu β -Adrenorezeptoren wie Clenbutarol oder sind Hormone wie Östradiol. Auch bestimmte Opioide, Diarylmethylpiperazine und -piperidine, sind für diese Indikation in der WO 93/15062 beschrieben.

15

20

25

30

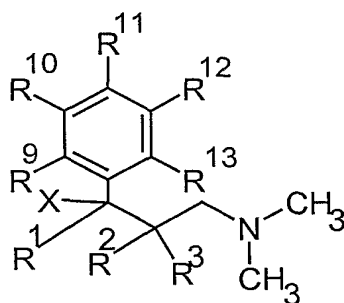
Bei den hier in Frage kommenden Indikationen ist zu beachten, daß es sich im allgemeinen um sehr langfristige medikamentöse Anwendungen handelt und sich die Betroffenen im Gegensatz zu vielen Situationen, in denen Analgetika eingesetzt werden, einer sehr unangenehmen, aber nicht unaushaltbaren Situation gegenüber sehen. Daher ist hier - noch mehr als bei Analgetika - darauf zu achten, Nebenwirkungen zu vermeiden, will der Betroffene nicht ein Übel gegen das andere tauschen. Auch sind bei einer

dauerhaften Harninkontinenzbehandlung auch analgetische Wirkungen weitgehend unerwünscht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Stoffe aufzufinden, die zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz hilfreich sind und bei den wirksamen Dosen bevorzugt gleichzeitig geringere Nebenwirkungen und/oder analgetische Wirkungen zeigen als aus dem Stand der Technik bekannt.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I eine hervorragende Wirkung auf die Blasenfunktion besitzen und demzufolge gut zur Behandlung entsprechender Erkrankungen geeignet sind.

Dementsprechend ist Erfindungsgegenstand die Verwendung einer 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

R¹ ausgewählt ist aus C₁₋₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

R² und R³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C₁₋₄-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

oder

R² und R³ zusammen einen gesättigten C₄₋₇-Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

R⁹ bis R¹³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃, SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

20

25

mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder

4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

5

mit R^{17} und R^{18} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

oder

R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O -,
 OCH_2CH_2O -, $OCH=CH$ -, $CH=CHO$ -, $CH=C(CH_3)O$ -,
 $OC(CH_3)=CH$ -, $(CH_2)_4$ - oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

15

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder Salze physiologisch verträglicher Säuren

20

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz.

25

Überraschenderweise hatte sich herausgestellt, daß die genannten Substanzen bestimmte physiologische Parameter, die bei vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz von Bedeutung sind, deutlich positiv beeinflussen, so entweder den Schwellendruck, das Interkontraktionsintervall, bzw. die Verringerung der rhythmischen Blasenkontraktionen und/oder die Blasenkapazität. Jede einzelne dieser

30

Veränderungen kann eine deutliche Erleichterung im symptomatischen Bild von betroffener Patienten bedeuten. Entsprechende Verbindungen und deren Herstellung sind aus der DE 44 26 245 A1 bekannt.

5 Im Sinne dieser Erfindung versteht man unter Alkyl-Resten gesättigte und ungesättigte, verzweigte und unverzweigte Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach substituiert sein können. Bevorzugte Alkyl-Reste sind Methyl, Ethyl, Vinyl (Ethenyl), Propyl, Allyl (2-Propenyl), 1-Propinyl, Methylethyl, n-Butyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl,
10 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, CHF_2 , CF_3 oder CH_2OH .

Weiter versteht man unter Cykloalkyl-Resten im Sinne dieser Erfindung gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffe, die auch mindestens einfach
15 substituiert sein können. Bevorzugte Cykloalkyl-Reste sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Alkyl und Cycloalkyl unter dem Begriff substituiert im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines
20 Wasserstoffrestes durch F, Cl, Br, I, NH_2 , SH oder OH, wobei unter „mehrfach substituiert“ zu verstehen ist, daß die Substitution sowohl an verschiedenen als auch an gleichen Atomen mehrfach mit den gleichen oder verschiedenen Substituenten erfolgt, beispielsweise dreifach am gleichen C-Atom wie im Falle von CF_3 oder an verschiedenen Stellen wie
25 im Falle von $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CHCl}_2$.

Dabei versteht man im Zusammenhang mit Phenyl, Benzyl oder Phenethyl unter substituiert bevorzugt die Substitution mit H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{19} , OCF_3 , SR^{19} , NH_2 , CONH_2 , SOCH_3 , SOCF_3 ,
30 SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{19} , NO_2 ; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder

unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert;

5 mit R19 ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; oder C₃₋₇-Cycloalkyl.

10 Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

15 Bevorzugt ist dabei die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin X ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H.

20 Weiter bevorzugt ist dabei auch die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin R¹ ausgewählt ist aus

25 C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl, insbesondere CH₃ oder C₂H₅.

Ebenfalls bevorzugt ist auch die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I, worin R² und R³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH₃, C₂H₅, i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH₃, vorzugsweise R³ = H,

5 oder

R² und R³ zusammen einen C₅₋₆-Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

10

Bevorzugt ist weiter die Verwendung von Verbindungen gemäß Formel I worin R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

20

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

25 insbesondere solche, worin,

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

30

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OCH₃ oder SCH₃,

oder,

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F,
vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H
entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F,
vorzugsweise Cl, entspricht,

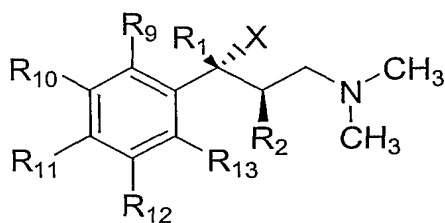
oder,

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist
aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13}
auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH,
 OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

Es ist auch bevorzugt, wenn Verbindungen gemäß Formel I mit $R^3 = H$ in
Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

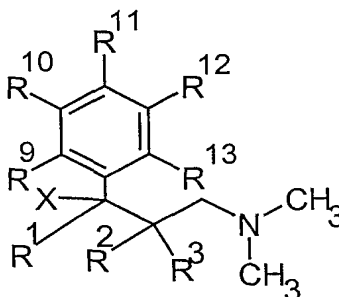
vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.

- 5 Weiter ist es bevorzugt, wenn die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.
- 10 Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (+)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei der erfindungsgemässen Verwendung enthalten sein.
- 15 Besonders bevorzugt ist die Verwendung einer Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe:
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
 - (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
 - (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 - (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-meth-

- oxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

- 5 Auch wenn die erfindungsgemässen Verwendungen lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit auch von Vorteil sein, neben Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.
- 10 Die Erfindung umfaßt ebenfalls Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, die als Wirkstoff wenigstens eine 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7 ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

15

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

20

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $\text{NR}^{17}\text{R}^{18}$, SOCH_3 , SOCF_3 , SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, COOR^{14} , NO_2 , $\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

25

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

5 PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl),
CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-
NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder
meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder
4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die
Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert sein können;

10 mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander
ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder
mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl,
jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15 oder

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-,
OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-,
20 OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines
einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder
25 Salze physiologisch verträglicher Säuren

sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Geeignete Salze im Sinne dieser Erfindung und in jeder der beanspruchten
30 Verwendungen sind Salze des jeweiligen Wirkstoffes mit anorganischen

bzw. organischen Säuren und/oder einem Zuckeraustauschstoff wie Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam. Besonders bevorzugt ist jedoch das Hydrochlorid.

5 Geeignete Zusatz- und/oder Hilfsstoffe im Sinne dieser Erfindung sind alle dem Fachmann aus dem Stand der Technik bekannten Stoffe zur Erreichung galenischer Formulierungen. Die Auswahl dieser Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängen davon ab, ob das
10 Arzneimittel oral, intravenös, intraperitoneal, intradermal, intramuskulär, intranasal, buccal oder lokal appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich Zubereitungen in Form von Tabletten, Kautabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften oder Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Trockenzubereitungen sowie Sprays. Eine weitere
15 Möglichkeit sind Suppositorien für die Anwendung im Rektum. Die Anwendung in einem Depot in gelöster Form, einer Trägerfolie oder einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind Beispiele für geeignete perkutane Applikationsformen. Beispiele für Hilfs- und Zusatzmitteln für die oralen Applikationsformen sind
20 Sprengmittel, Gleitmittel, Binder, Füllmittel, Formtrennmittel, gegebenenfalls Lösungsmittel, Geschmacksstoffe, Zucker, insbesondere Trägermittel, Verdünnungsmittel, Farbstoffe, Antioxidantien etc. Für Suppositorien können u.a. Wachse bzw. Fettsäureester und für parenterale Applikationsmittel Trägerstoffe, Konservierungsmittel, Suspensionshilfsmittel etc. verwendet
25 werden. Die an Patienten zu verabreichenden Wirkstoffmengen variieren in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Applikationsart und dem Schweregrad der Erkrankung. Aus oral, rektal oder perkutan anwendbaren Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen verzögert freigesetzt werden. Bei der erfindungsgemäßen Indikation sind
30 entsprechende Retard-Formulierungen, insbesondere in Form eines „Once-daily“-Präparats, das nur einmal am Tag eingenommen werden muß, besonders bevorzugt.

Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, die wenigstens 0,05 bis 90,0 % des Wirkstoffes enthalten, insbesondere niedrige wirksame Dosierungen, um Neben- oder analgetische Wirkungen zu vermeiden. Üblicherweise werden
5 0,1 bis 5000 mg/kg, insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer Verbindung der Formel I appliziert. Ebenso bevorzugt und üblich ist aber auch die Applikation von 0,01 – 5 mg/kg, vorzugsweise 0,03 bis 2 mg/kg, insbesondere 0,05 bis 1 mg/kg Körpergewicht.

10

Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol,
15 mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, genießbare Öle, Sesamöl, Kokusnußöl, Erdnußöl, Sojabohnenöl, Lecithin,
20 Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylen-fettsäureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid,
25 Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

30

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen,

Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

5

So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur I oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise compoundiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

Auch wenn die erfindungsgemäßen Arzneimittel lediglich geringe Nebenwirkungen zeigen, kann es beispielsweise zur Vermeidung von bestimmten Formen der Abhängigkeit von Vorteil sein, neben den Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I auch Morphinantagonisten, insbesondere Naloxon, Naltrexon und/oder Levallorphan, zu verwenden.

Bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin X ausgewählt ist aus

- 5 OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H.

Ebenfalls bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R¹ ausgewählt ist aus

- 10 C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl, insbesondere CH₃ oder C₂H₅.

- 15 Weiter bevorzugt sind Arzneimittel, in denen Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R² und R³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

- 20 H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH₃, C₂H₅, i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH₃, vorzugsweise R³ = H,

oder

- 25 R² und R³ zusammen einen C₅₋₆-Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

- 30 Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I verwendet werden, worin R⁹ bis

R^{13} , wobei 3 oder 4 der Reste R^9 bis R^{13} H entsprechen müssen,
unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

5 H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 oder C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und
unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR^{14} oder SR^{14} , mit
 R^{14} ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert,
verzweigt oder unverzweigt;

10 vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OCH_3 oder SCH_3 ,
oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden,

insbesondere Verbindungen, worin,

15 wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12}
auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

20 Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH,
 CF_2H , OCH_3 oder SCH_3 ,

oder,

25 wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F,
vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H
entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F,
vorzugsweise Cl, entspricht,

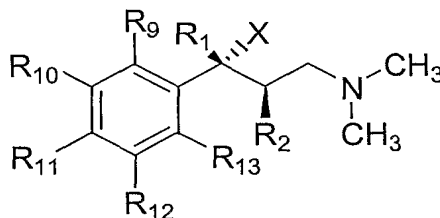
oder,

30 wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist
aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

oder,

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I mit $R^3 = H$ enthalten sind, die in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

Es ist weiter bevorzugt, wenn in den erfindungsgemäßen Arzneimitteln Verbindungen gemäß allgemeiner Formel I enthalten sind, die in Form des (+)-Enantiomeren vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

Generell ist auch bei bevorzugter Verwendung des (+)-Enantiomeren ein gegenüber dem (+)-Enantiomeren geringerer Anteil an (-)-Enantiomer akzeptabel und darf – muß aber nicht – bei den erfindungsgemäßen Arzneimitteln enthalten sein.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten:

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

5

vorzugsweise als Hydrochlorid.

Weiter betrifft die Erfindung auch ein Verfahren zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw. Harninkontinenz, bei dem die

erfindungsgemäßen 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen gemäß allgemeiner Formel I in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; als freie Base und/oder in Form physiologisch verträglicher Salze verwendet werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne daß der Gegenstand der Erfindung darauf beschränkt wäre.

Beispiele

Beispiel 1: Liste der getesteten Substanzen:

Es folgt eine Liste der auf ihre Wirksamkeit getesteten Verbindungen:

Name	Verbo Nr.
(2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	1
(+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	2
(2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	3
(2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	4
(2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol, Hydrochlorid	5
(3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	6
(2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	7
(1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	8
(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	9
(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol, Hydrochlorid	10

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phe-nol, Hydrochlorid	11
(+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester, Hydrochlorid	12
(1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol, Hydrochlorid	13
(2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	14
(-)-(2S,3S)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol, Hydrochlorid	21

Beispiel 2: Testsystem Cystometrie an der wachen naiven Ratte

- 5 Es wurden cystometrische Untersuchungen an naiven, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten nach der Methode von Ishizuka et. al. ((1997), Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 355: 787 – 793) durchgeführt. Drei Tage nach Implantation von Blasen- und venösen Kathetern wurden die Tiere im wachen Zustand, frei beweglich untersucht. Der Blasenkathe-
- 10 ter wurde an einem Druckaufnehmer und eine Injektionspumpe angeschlossen. Die Tiere wurden in Stoffwechselkäfige gesetzt, die die Messung des Harnvolumens ermöglichten. Physiologische Kochsalzlösung wurde in die entleerte Blase infundiert (10 ml/Std.) und Blasendruck und Miktionsvolumen kontinuierlich aufgezeichnet. Nach einer Stabilisie-
- 15 rungsphase wurde eine 20minütige Phase aufgezeichnet, die durch normale, reproduzierbare Miktionszyklen gekennzeichnet war. Es wurden unter anderem die folgenden Parameter bestimmt:
- Schwellendruck (threshold pressure TP, Blasendruck unmittelbar vor
 - 20 Miktion),
 - Blasenkapazität (bladder capacity BC, Restvolumen nach vorhergehender Miktion plus Volumen der infudierten Lösung während der Füllungsphase),
 - Interkontraktionsintervall (inter-contraction interval (ICI), das Zeitintervall
 - 25 zwischen den Miktionen).

Eine Erhöhung des Schwellendrucks (TP) zeigt eine wichtige therapeutische Wirkung bei einer der erfindungsgemässen Indikationen an. Auch das Interkontraktionsintervall (ICI) ist ein wichtiger Parameter zur

5 Messung der physiologischen Wirksamkeit eines Stoffes in der Behandlung der Harninkontinenz, ebenso wie die Blasenkapazität (BC). Dabei ist es für eine Wirksamkeit aufgrund der sehr heterogenen Ursachen für die Symptomatik dieser Erkrankungsbilder nicht nötig, alle drei Parameter positiv zu beeinflussen. Es genügt daher völlig, wenn nur in einem dieser

10 Parameter eine positive Wirkung festzustellen ist, um in der Harninkontinenz oder vermehrtem Harndrang einsetzbar zu sein.

Nach der Aufzeichnung von drei reproduzierbaren Miktionszyklen als Vorwert, wurden die Testsubstanzen **1** (1,0 mg/kg), **2** (0,1; 0,3 und 0,5

15 mg/kg), **21** (0,5 mg/kg), **7** (0,3 mg/kg), **8** (1,0 mg/kg), **9** (0,5 mg/kg) und **11** (0,5 mg/kg); im Vehikel = 0,9 % NaCl i.v. appliziert und die Wirkung auf die cystometrischen Parameter 90 bis 120 Minuten aufgezeichnet. Im Wirkmaximum wurde der Mittelwert von 3 Miktionszyklen bestimmt und als prozentuale Veränderung gegenüber dem Vorwert dargestellt (Tabelle 1).

Verbindung: (Konzentration)	TP threshold pressure	BC bladder capacity	ICI inter- contraction interval
1 1,0 mg/kg iv (n=9)	+94 % **	+31 % ***	+42 %
2 0,1 mg/kg iv (n=5)	+28,5 % **	+7,8 %	+15,6 %
0,3 mg/kg iv (n=8)	+122 %**	+33 %*	+28 %*
0,5 mg/kg iv (n=9)	+77,5 %**	+20,6 %*	+28,6 %**
21 0,5 mg/kg iv (n=8)	-1,1 %	+3 %	+10 %
7 0,3 mg/kg iv (n=7)	+95 %**	+32 %*	+28 %*
8 1,0 mg/kg iv (n=8)	+60 %**	+7 %	+14,4 %
9 0,5 mg/kg iv (n=7)	+56 %**	+50 %**	+21 %*
11 0,5 mg/kg iv (n=8)	+9 %	+11 %	+22,6

5 **Tabelle 1:** Beeinflussung der cystometrischen Parameter durch die Testsubstanzen (Veränderung zum Vorwert [%]); n entspricht der Anzahl der Versuchstiere.

Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

10

Unter anderem zeigt sich, daß von den Enantiomeren der racemischen Verbindung 1 nur das (+)- Enantiomere (Verbindung 2) effektiv wirksam ist

(und damit eine besonders bevorzugte Verbindung dieser Erfindung ist), während das (-)-Enantiomere (Verbindung 21) nicht zur Wirkung beisteuert.

Beispiel 3. Testsystem Cystometrie an der narkotisierten naiven Ratte

5

Die cystometrische Untersuchung an naiven weiblichen Ratten wurde nach der Methode von Kimura et al. (Kimura et al., 1996, Int. J. Urol. 3:218-227) durchgeführt. An narkotisierten, ventilierten Ratten wird das Abdomen eröffnet und die Harnleiter abgebunden. Der Harn wird von den Nieren
10 abgeleitet. Ein Katheter wird in die Blase eingeführt und fixiert. Über diesen wird Saline mittels Infusionspumpe in die Blase infundiert, bis diese rhythmische Spontanaktivität in Form von Kontraktionen zeigt, welche über einen angeschlossenen Druckaufnehmer aufgenommen werden können. Die Testsubstanz wird nach Erreichen stabiler Ausgangswerte in
15 kumulativer Weise i.v. appliziert. Eine Beeinflussung der Blasenfunktion äußert sich über die Unterdrückung der Spontankontraktionen. Dabei gilt als Parameter für die Unterdrückung das Ausbleiben der Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min.

20

Bei allen hier aufgelisteten Substanzen war eine Unterdrückung der Spontankontraktionen in den Ratten meßbar, wobei Tabelle 2 den Mittelwert der niedrigsten Dosis aus mindestens 2 Versuchen angibt, bei der erstmals Kontraktionen über einen Zeitraum von 10 min ausbleiben.

Verbdg.-Nr.	Niedrigste Dosis (mg/kg)
3	23,3 (n=3)
4	1,7 (n=3)
5	2,3 (n=3)
6	16,7 (n=3)
10	0,2 (n = 3)
12	30,0 (n=3)
13	20,0 (n=2)
14	20,0 (n=2)

Tabelle 2; (n entspricht der Anzahl der in den Wert eingegangenen Versuche)

- 5 Die untersuchten Substanzen zeigen eine positive Wirkung auf die Blasenregulation und sind somit geeignet zur Behandlung der Harninkontinenz.

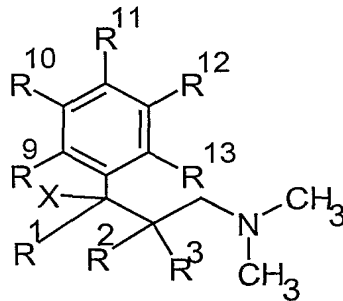
10 **Beispiel 4: Parenterale Applikationsform**

1 g der Verbindung **2** wird in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von NaCl auf isotone Bedingungen eingestellt.

15

Patentansprüche:

1. Verwendung einer 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindung
gemäß allgemeiner Formel I



I

, worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R^7 mit R^7
ausgewählt aus C_{1-3} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert,

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt,
gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert,

R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus
H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder
ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

R² und R³ zusammen einen gesättigten C₄₋₇-Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

R⁹ bis R¹³ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH₂F, CHF₂, CF₃, OH, SH, OR¹⁴, OCF₃, SR¹⁴, NR¹⁷R¹⁸, SOCH₃, SOCF₃; SO₂CH₃, SO₂CF₃, CN, COOR¹⁴, NO₂, CONR¹⁷R¹⁸; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₆-Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO(C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR¹⁷-NHR¹⁸, CO-C₆H₄-R¹⁵, mit R¹⁵ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder meta- oder para-CH₂N(R¹⁶)₂ mit R¹⁶ C₁₋₄-Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R¹⁴, R¹⁵ und R¹⁶ die Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

5 R^9 und R^{10} oder R^{10} und R^{11} zusammen einen OCH_2O- ,
 OCH_2CH_2O- , $OCH=CH-$, $CH=CHO-$, $CH=C(CH_3)O-$,
 $OC(CH_3)=CH-$, $(CH_2)_4-$ oder $OCH=CHO$ -Ring bilden,

10 in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere
Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines
einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder
Salze physiologisch verträglicher Säuren

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von vermehrtem
Harndrang bzw. Harninkontinenz.

15 2. Verwendung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß X
ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, $OC(O)CH_3$ oder H, vorzugsweise OH, F, $OC(O)CH_3$
oder H.

20

3. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
gekennzeichnet, daß R^1 ausgewählt ist aus

25 C_{1-4} -Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder
unverzweigt; vorzugsweise CH_3 , C_2H_5 , C_4H_9 oder t-Butyl,
insbesondere CH_3 oder C_2H_5 .

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch
gekennzeichnet, daß R^2 und R^3 unabhängig voneinander ausgewählt
30 sind aus

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH₃, C₂H₅, i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH₃, vorzugsweise R³ = H,

5 oder

R² und R³ zusammen einen C₅₋₆-Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

10

5. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

15

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

20

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R¹² und R¹¹ einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

25

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

wenn R⁹, R¹¹ und R¹³ H entsprechen, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

30

Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OR¹⁴ oder SR¹⁴, vorzugsweise OH, CF₂H, OCH₃ oder SCH₃

oder,

5

wenn R⁹ und R¹³ H entsprechen und R¹¹ OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R¹⁰ oder R¹² auch H entspricht, während der andere OH, OCH₃, Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht,

10

oder,

wenn R⁹, R¹⁰, R¹² und R¹³ H entsprechen, R¹¹ ausgewählt ist aus CF₃, CF₂H, Cl oder F, vorzugsweise F,

15

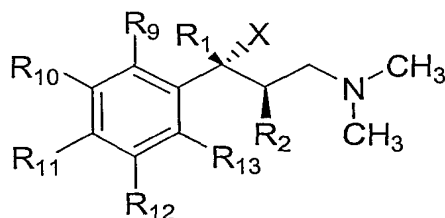
oder,

wenn R¹⁰, R¹¹ und R¹² H entsprechen, einer von R⁹ oder R¹³ auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC₂H₅ oder OC₃H₇.

20

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I mit R³ = H in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia

25



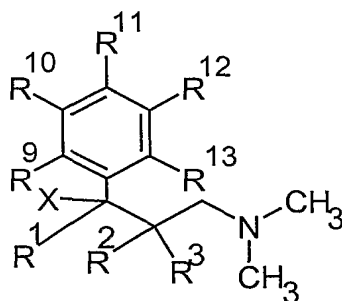
Ia

- 5 vorliegen, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer verwendet werden.
7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer verwendet werden.
- 10
- 15 8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe verwendet wird:
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
 - (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
 - (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
 - (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 - (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
 - (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,

- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.

9. Arzneimittel zur Behandlung von vermehrtem Harndrang bzw.
Harninkontinenz enthaltend als Wirkstoff wenigstens eine 1-Phenyl-3-
dimethylamino-propanverbindung gemäß allgemeiner Formel I



I

10 , worin

X ausgewählt ist aus OH, F, Cl, H oder OC(O)R⁷ mit R⁷
ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt
oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach
substituiert,

15

R^1 ausgewählt ist aus C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

5 R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H oder C_{1-4} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

oder

10

R^2 und R^3 zusammen einen gesättigten C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

15

R^9 bis R^{13} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus H, F, Cl, Br, I, CH_2F , CHF_2 , CF_3 , OH, SH, OR^{14} , OCF_3 , SR^{14} , $NR^{17}R^{18}$, $SOCH_3$, $SOCF_3$, SO_2CH_3 , SO_2CF_3 , CN, $COOR^{14}$, NO_2 , $CONR^{17}R^{18}$; C_{1-6} -Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

20

mit R^{14} ausgewählt aus C_{1-6} -Alkyl; Pyridyl, Thienyl, Thiazolyl, Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert;

25

$PO(O-C_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CONH-C_6H_4-(C_{1-3}\text{-Alkyl})$, $CO(C_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CO-CHR^{17}-NHR^{18}$, $CO-C_6H_4-R^{15}$, mit R^{15} ortho- $OCOC_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder meta- oder para- $CH_2N(R^{16})_2$ mit R^{16} C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino, wobei in den Resten R^{14} , R^{15} und R^{16} die

Alkylgruppen verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können;

5 mit R¹⁷ und R¹⁸ jeweils unabhängig voneinander ausgewählt aus H; C₁₋₆-Alkyl, verzweigt oder unverzweigt, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert; Phenyl, Benzyl oder Phenethyl, jeweils unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert,

10

oder

R⁹ und R¹⁰ oder R¹⁰ und R¹¹ zusammen einen OCH₂O-, OCH₂CH₂O-, OCH=CH-, CH=CHO-, CH=C(CH₃)O-,
15 OC(CH₃)=CH-, (CH₂)₄- oder OCH=CHO-Ring bilden,

in Form ihrer Razemate; Enantiomere, Diastereomere, insbesondere Mischungen ihrer Enantiomere oder Diastereomere oder eines einzelnen Enantiomers oder Diastereomers; ihrer Basen und/oder
20 Salze physiologisch verträglicher Säuren

sowie gegebenenfalls Zusatz- und/oder Hilfsstoffe.

10. Arzneimittel gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß X
25 ausgewählt ist aus

OH, F, Cl, OC(O)CH₃ oder H, vorzugsweise OH, F, OC(O)CH₃ oder H.

30 11. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ ausgewählt ist aus

C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise CH₃, C₂H₅, C₄H₉ oder t-Butyl, insbesondere CH₃ oder C₂H₅.

5

12. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß R² und R³ unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

10

H, C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; vorzugsweise H, CH₃, C₂H₅, i-Propyl oder t-Butyl, insbesondere H oder CH₃, vorzugsweise R³ = H,

oder

15

R² und R³ zusammen einen C₅₋₆-Cycloalkylrest bilden, gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise gesättigt und unsubstituiert, insbesondere Cyclohexyl.

20

13. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß R⁹ bis R¹³, wobei 3 oder 4 der Reste R⁹ bis R¹³ H entsprechen müssen, unabhängig voneinander ausgewählt sind aus

25

H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃ oder C₁₋₄-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt; OR¹⁴ oder SR¹⁴, mit R¹⁴ ausgewählt aus C₁₋₃-Alkyl, gesättigt und unsubstituiert, verzweigt oder unverzweigt;

30

vorzugsweise H, Cl, F, OH, CF₂H, CF₃, OCH₃ oder SCH₃

oder R^{12} und R^{11} einen 3,4-OCH=CH-Ring bilden

insbesondere dadurch gekennzeichnet, daß,

5

wenn R^9 , R^{11} und R^{13} H entsprechen, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus:

10

Cl, F, OH, CF_2H , CF_3 , OR^{14} oder SR^{14} , vorzugsweise OH, CF_2H , OCH_3 oder SCH_3

oder,

15

wenn R^9 und R^{13} H entsprechen und R^{11} OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht, einer von R^{10} oder R^{12} auch H entspricht, während der andere OH, OCH_3 , Cl oder F, vorzugsweise Cl, entspricht

oder,

20

wenn R^9 , R^{10} , R^{12} und R^{13} H entsprechen, R^{11} ausgewählt ist aus CF_3 , CF_2H , Cl oder F, vorzugsweise F,

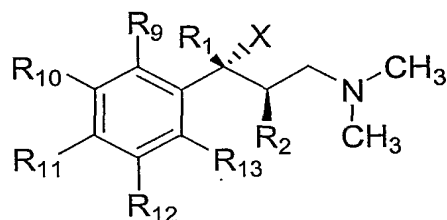
oder,

25

wenn R^{10} , R^{11} und R^{12} H entsprechen, einer von R^9 oder R^{13} auch H entspricht, während der andere ausgewählt ist aus OH, OC_2H_5 oder OC_3H_7 .

30

14. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel I mit $R^3 = H$ in Form der Diastereomeren mit der relativen Konfiguration Ia



Ia

5

enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil dieses Diastereomeren im Vergleich zum anderen Diastereomeren oder als reines Diastereomer.

10

15. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der Formel I in Form des (+)-Enantiomeren enthalten sind, insbesondere in Mischungen mit höherem Anteil des (+)-Enantiomeren im Vergleich zum (-)-Enantiomeren einer racemischen Verbindung oder als reines (+)-Enantiomer.

15

16. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 9 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung ausgewählt aus folgender Gruppe enthalten ist:

20

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3,4-Dichlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Difluoromethyl-phenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,

- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-2-methyl-3-(3-methylsulfanyl-phenyl)-pentan-3-ol,
- (3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-4,4-dimethyl-pentan-3-ol,
- (2RS,3RS)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1R,2R)-Essigsäure-3-dimethylamino-1-ethyl-1-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-propylester,
- (1RS)-1-(1-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-propan-1-ol,
- (2RS, 3RS)-3-(4-Chlorophenyl)-1-dimethylamino-2-methyl-pentan-3-ol,
- (+)-(2R,3R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-hydroxy-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol und
- (+)-(2R,3R)-4-Dimethylamino-2-(3-methoxy-phenyl)-3-methyl-butan-2-ol,

vorzugsweise als Hydrochlorid.